

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-503794

第6部門第1区分

(43)公表日 平成7年(1995)4月20日

| (51)Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F 1 |
|--------------------------|------|----------|-----|
| G 0 1 N 35/00 | D | 8506-2 J | |
| B 0 4 B 5/00 | Z | 7112-4 D | |
| G 0 1 N 33/48 | C | 7055-2 J | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 7 頁)

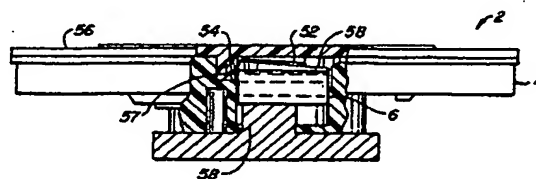
(21)出願番号 特願平5-514251
 (86) (22)出願日 平成5年(1993)2月9日
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)8月10日
 (86)国際出願番号 PCT/US93/01139
 (87)国際公開番号 WO93/16391
 (87)国際公開日 平成5年(1993)8月19日
 (31)優先権主張番号 833, 689
 (32)優先日 1992年2月11日
 (33)優先権主張国 米国 (US)
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BR, CA, FI, J P, KP, NO, RU, UA

(71)出願人 アバクシス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国94089 カリフォルニア州、
 サニーベール、チェサピーク テラス
 1320
 (72)発明者 バード、タミー エル。
 アメリカ合衆国 94536 カリフォルニア
 州フレモント、ナンバー 311、ボタンウ
 ッド テラス 3550
 (72)発明者 スケムブリ、キャロル ティー。
 アメリカ合衆国 94403 カリフォルニア
 州サン マテオ、マーシャル アベニュー
 3912
 (74)代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

(54)【発明の名称】 分析用ローターのための試薬容器

(57)【要約】

遠心分離機におけるポスト58を受け留めるための受け穴60と、遠心分離機内にローター2を取り付けるのに応答して液体を放出するための、前記受け穴60に近接したローター本体2における装置とを有する分析用ローター2が示されている。液体を放出するための前記装置は、好ましくは、受け穴60に近接してチェンバー8内に移動自在に位置した密封された容器8である。



請求の範囲

1. 遠心分離機とともに使用するための分析用ローターにおいて、回転軸と、頂面、底面とを有するローター本体と、遠心分離機におけるポストを受留めるための、前記ローター本体の表面における受け穴と、ローター本体における前記受け穴に近接して位置し、ローター本体を遠心分離機に取り付けるのに応答して液体を放出するための装置とを備える構造になる分析用ローター。
2. 請求の範囲第1項記載のローターにおいて、前記放出装置が、受け穴に近接したチェンバー内で、移動自在に位置した密封容器を有し、受け穴の中へポストを挿入することによって、前記容器が開放位置へ移動される分析用ローター。
3. 請求の範囲第2項記載のローターにおいて、前記容器がローターに固定されたタブを有する薄板シールを備えており、受け穴の中へポストを挿入するのに応答して、前記シールが容器からはがされる分析用ローター。
4. 請求の範囲第2項記載のローターにおいて、前記容器が薄板シールと、けがきマークを有する剛的な側部とを備えており、またその端部をローターに固定しており、受け穴の中へポストを挿入するのに応答して、前記容器がけがきマークに沿って開放される分析用ローター。
5. 請求の範囲第4項記載のローターにおいて、前記剛的な側部が板状のプラスチック材料から形成されている分析用ローター。
6. 請求の範囲第2項記載のローターにおいて、前記容器が1組以上の隔壁を有している分析用ローター。
7. 請求の範囲第2項記載のローターにおいて、前記受け穴がピストンを有していて、これが容器を開放位置へ移動させる分析用ローター。
8. 請求の範囲第1項記載のローターにおいて、前記液体が血液分析のための試薬である分析用ローター。
9. 請求の範囲第1項記載のローターにおいて、前記試薬が希釈剤である分析用ローター。

19. 請求の範囲第18項記載の送給方法において、前記ポストが遠心分離機におけるスピンドル上に配置されており、受け穴を通してポストを挿入する過程がローターを前記スピンドル上に取り付けることによって行われる送給方法。
20. 請求の範囲第18項記載の送給方法において、前記受け穴がローターの底面に配置されている送給方法。
21. 請求の範囲第18項記載の送給方法において、前記ポストがローター内の密封容器を開放位置へ移動させ、それによって液体を放出する送給方法。
22. 請求の範囲第21項記載の送給方法において、前記容器を開放位置へ移動させると、薄板シールを容器からはがすことになる送給方法。
23. 請求の範囲第21項記載の送給方法において、前記容器を開放位置へ移動させると、容器の剛的な側部を破壊開放することになる送給方法。

10. 請求の範囲第1項記載のローターにおいて、前記受け穴がローター本体の底面に配置されている分析用ローター。
11. 請求の範囲第10項記載のローターにおいて、前記受け穴がローター本体の回転軸線上に位置し、遠心分離機のスピンドルを受け入れる分析用ローター。
12. 請求の範囲第1項記載のローターにおいて、液体を受留めるための受けチェンバーを有する分析用ローター。
13. 請求の範囲第12項記載のローターにおいて、前記受けチェンバーが混合チェンバーである分析用ローター。
14. 請求の範囲第12項記載のローターにおいて、前記受けチェンバーが、細胞トラップと生物学的サンプルを導入するための位置とを有する分離チェンバーに連結されている分析用ローター。
15. 請求の範囲第12項記載のローターにおいて、前記受けチェンバーから半径方向外側へ配置された複数のキューベットを有する分析用ローター。
16. 遠心分離機とともに使用するための分析用ローターにおいて、底面を有するローター本体と、遠心分離機におけるポストを受留めるための、前記ローター本体の底面における受け穴と、前記ローター本体内に配置された密封容器とを備え、前記容器が液体を収納し、前記受け穴に近接して位置しており、前記受け穴の中へポストが挿入されると容器が開放位置へ移動され、ローターが回転されると液体がローター内の受けチェンバーへ送られるように構成された分析用ローター。
17. 請求の範囲第18項記載のローターにおいて、前記容器が1組以上の隔壁を有する分析用ローター。
18. 頂面と底面とを有する分析用ローターにおける受けチェンバーへ所定の体積の液体を送給する方法において、ローターの表面に配置された受け穴の中にポストを挿入し、それによって液体を放出すること、ローターを回転させて、前記液体を受けチェンバーの中へ渡すこと、を含む液体の送給方法。

明 細 書

分析用ローターのための試薬容器

発明の分野

本発明は全般的には生物学的液体を光学的に分析するための装置及び方法に関する。本発明は、特に、ローターを遠心分離機に取り付けるのに応答して、所定の体積の液体を放出することのできる遠心ローターの設計と使用とに関する。

血液やその他の生物学的試験においては、所定の体積の液体を各種の光学的試験あるいは分析のための生物学的液体と迅速かつ完全に混合することがしばしば必要となる。試験する前に生物学的液体から潜在的に妨害となる細胞沈殿の成分を分離することも望ましい。そのような混合、分離の過程は、今までは、代表的には、例えば、細胞沈殿の成分から血液を遠心分離し、その後で、光学的分析のために所定の体積の血液を分離的な試験容器の中へ、手動的あるいは自動的にピペットで移すことによって行われてきた。そのような手順は労力と時間のかかるものであり、試験に適した多数の血液アリコートを提供するために、各種の自動的なシステムと方法とが提案されてきている。

従来技術によるローターは、製造困難で費用のかかる複雑な設計をしばしば用いていた。しばしば、そのようなローターは遠心分離手順の中で各種の点において分離混合される各種の分離可能な部品あるいは構成部品を必要とする。従来の遠心ローターは、しばしば、個々のサンプルとそれらを提供する試験容器との数に制限があり、ある種の場合には、血液と血液との流れを装置内で効果的に流すために、分離的な移動液体を用いることが必要である。

これらの理由のために、所定の体積の液体をローター内の受けチェンバーに迅速かつ容易に送給するのに適した、改良された遠心ローターと方法とを提供することが望ましいであろう。その方法は容易で、比較的短時間の内に実行できるものでなければならない。特に、この方法は比較的少数の過程しか必要とせず、また試験員による介入あるいは操作をほとんどあるいは全くなくして実行できるものでなければならない。

発明の背景

米国特許第4, 898, 304は、分離的な希釈剤チェンバーを有する、液体組成の分離のための遠心分離機を開示している。米国特許第4, 863, 498は、光学的分析のために液体を吸引、混合するために、毛細管、チェンバー、及びオリフィンからなる装置を開示している。米国特許第4, 898, 832は、一連の試薬容器を有する分析用ローターを開示している。米国特許第4, 814, 144は、各種の試薬を導入する遠心ローターを開示している。米国特許第4, 756, 883は、乾燥した錠剤になった各種試薬を有する遠心ローターを開示している。米国特許第4, 743, 558は液体試薬のための複数個の貯蔵チェンバーを有するローターを開示している。米国特許第4, 412, 973は、外側へ配置された先端部を備えた試薬容器を有するローターを開示している。前記先端は壁状され、容器は容器を傾斜させることによって開放される。米国特許第4, 387, 184は、ローター内に固定されたキャリアの固体有機物/バインダー内に収納された試薬を有するローターを開示している。欧州特許出願第8, 105, 106, 0は、遠心力の作用した結果として開放される試薬容器を開示している。

発明の要約

本発明は、遠心分離機のポストを受留めるための受け穴と、ローターを遠心分離機に取り付けることに応じて液体を放出するための、前記受け穴に近接したローター本体内の位置とからなる分析用ローターである。液体を放出するための前記装置は、好ましくは、受け穴に近接したチェンバー内に移動自在に位置した密封容器である。

前記密封容器は1あるいはそれ以上の隔室を有していてもよい。1個以上の隔室が存在する場合でも、各々の隔室は同一あるいは異なる液体を収納していてもよい。

1つの実施例においては、前記容器はローターに固定されたタブを有する薄膜シールで密封されている。好ましくは、前記薄膜シールは容器の頂部で折返されており、従って、ポストを受け穴に挿入するのに対応して、薄膜シールは容器からはがされる。

第3B図は、ポストがローターに挿入された後の、容器の位置を示した、試薬容器の他の実施例を有するローターの底面図の頂面図である。

第4A図は、ピストンがポストと係合する前の、ピストンとを有するローターの側面図である。

第4B図は、ピストンがポストと係合した後の、ピストンとを有するローターの側面図である。

第5図は、ローター内における各種通路とチェンバーとして関連して2個の隔室を有する試薬容器の位置を示した、本発明のローターの底面図の頂面図である。

好適実施例の説明

本発明は遠心ローターに於て所定の体積の液体を自動的に放出するための装置及び方法を提供する。このことは、好ましくは、ポストをローター内の受け穴の中へ挿入するのに対応して開放位置へ移動される密封された試薬容器を用いて実行される。次に、内容物は容器から取り出されて、遠心力あるいは重力によって受けチェンバーへ送給される。前記受けチェンバーは各種の機能を有している。例えば、それは混合チェンバー、計量チェンバー、あるいは分離チェンバーであってもよい。受けチェンバーは、好ましくは、分離チェンバーであり、生物学的サンプルにおける細胞状の成分が除去される。

本発明の密封された試薬容器は、好ましくは、水と水蒸気の優れた透過バリアを提供するような材料で形成されている。高密度ポリエチレンのような各種のプラスチック及びその他のポリマー材料が代表的に使用される。前記容器は鋳造や、加圧成型あるいは真空成型、及び機械加工からなる多数の技術によって製造してもよい。

前記容器は単一の隔室あるいは1個以上の隔室を有するように形成してもよい。前記隔室内の液体は、同一の受けチェンバーに送給されても、あるいは分離した別々のチェンバーに送給されてもよい。各々の隔室は同一あるいは異なる試薬を収納していてもよい。例えば、2つの隔室が混合チェンバーに連結されて、その中で2つの液体（例えば、希釈剤とマーカー混合物）が他のチェンバーに送給する前に混合される。

容器は、代表的には、薄膜で密封される。薄膜シールは、好ましくは、ポリエ

他の実施例においては、前記容器は薄膜シールとけがきマークを備えた剛的な側部とを有している。容器の側部はローターに固定されており、従って、受け穴内にポストが挿入されるとけがきマークに沿って容器は開放される。剛的な側部は、好ましくは、板状のプラスチック材料から形成される。

ポストを受留める受け穴は、代表的には、ローターの底部上でその回転軸線上に位置している。前記ポストは遠心分離機のスピンドル上に位置しているか、あるいはポストがスピンドルそのものであるかであってもよい。ある他の実施例においては、ポストは、容器を移動させるピストンと係合することによって、容器を間接的に移動させる。

前記ローターは、好ましくは、全血球のような生物学的サンプルを分析するために用いられる。従って、前記ローターはサンプルをローター本体の中へ導入するための装置を有している。容器内の液体は、好ましくは、血液の分析に用いられる試薬、代表的には、分析前に全血球を希釈するのに適した希釈剤である。

前記ローターは、好ましくは、容器から放出された液体を受留めるための受けチェンバーを有する。前記容器が1個以上の隔室を有している場合には、各々の隔室は分離的な受けチェンバーに連結されている。前記受けチェンバーは、代表的には、混合チェンバーであり、この中で液体、例えば、希釈剤がマーカー混合物と混合される。前記ローターは、好ましくは、希釈剤を生物学的サンプルと混合するためのチェンバーと通路とを有し、細胞状の成分を分離し、サンプルを各種光学分析する。

図面の簡便な説明

第1図は、本発明によるローターの底面図の頂面図であり、ローター内の各種通路とチェンバーとに関連した試薬容器の位置を示している。

第2A図は、ポストがローター内に挿入される前の、試薬容器の位置を示したローターの側面図である。

第2B図は、ポストがローター内に挿入された後の、試薬容器の位置を示したローターの側面図である。

第3A図は、ポストがローターに挿入される前の、容器の位置を示した、試薬容器の他の実施例を有するローターの底面図の頂面図である。

チレンあるいは他のプラスチックで薄膜化され、また、開口を覆うために適当な形状に成型切断される。もし容器が1個以上の隔室を有している場合には、各々の隔室が分離した薄膜シールを有していても、あるいは単一の薄膜シールが容器全体のために用いられてもよい。この組立体は、容器に特定の体積の試薬を充填し、薄膜を容器の上で通熱密封あるいは超音波密着することによって形成される。

密封された試薬容器は、普通は、容器を開放位置へ移動させるのに十分な寸法を有したチェンバーの中に位置される。前記容器は受け穴に近接して配置され、前記受け穴は容器が通過してしまわない限り、どのような形状あるいは寸法になっていてもよい。容器はローター内に固定され、その内容物は分析用ローターが使用されるまでは、ローターの残りの部分から隔離されている。

受け穴は、代表的には、ローターと底面に設けられており、密封された容器はローターが遠心分離機におけるスピンドル上に取り付けられた時に開放される。前記スピンドル自身が容器を移動させてもよく、あるいはスピンドルが受け穴の中に入るポストを有してもよい。ローターがスピンドルの上に配置されると、ポストが容器を移動させて、容器内に開口を作り出す。あるいは、機械的なアームあるいはソレノイドが容器を移動させる。このように、容器の開放は、試験周期の中で所定の時間まで遅れることがある。この実施例においては、容器はローターの中心から離れて位置しており、ポストをスピンドル上に配置する必要はない。さらに、受け穴はローターの底面以外の表面に位置させ、容器を側方あるいは下方へ移動させることができる。

1つの実施例においては、容器はローター本体に固定されたタブを有した薄膜シールで密封されている。タブを固定する方法も各種あり、タブをローター内の壁の間に締め付けたり、密着したり、接着剤を用いたりしてもよい。簡単な方法としては、薄膜タブに1あるいはそれ以上の穴を開け、そのタブをローター内のポストにひっかけることがある。この方法は、ローターが、例えば、超音波密着によって密封される前に、薄膜を設定する便利な方法である。

ローターがスピンドル上に配置されると、ポストが容器の底部を押し上げ、薄膜シールが固定された状態でそれを垂直方向に移動させる。薄膜シールはそれ自身の上で折返されており、従って、薄膜シールは固定されたタブに対抗して容器

の側部からはがされ、容器が上昇されるにつれて開口が形成されていく。この設計においては、容器は、好ましくは、容器の壁部に傾斜した側部を有しており、容器 完全に空にするのを容易にするように開口が形成される。容器を空にすることは、さらにローターのカバーに凹所を設けることによって容易になっている。

ローター内の容器を自動的に開放して空にするための付加的な設計も用いることができる。例えば、容器の剛的な側部にけがしマークをつけた容器を形成し、充填し、密封する設計を用いることができる。容器は、代表的には、板状のプラスチック材料から、代表的には、真空成型あるいは加圧成型によって形成される。容器には適当な試薬が充填され、薄膜シールで密封される。前記容器は容器の端部を固定することによって、代表的には、前記端部を溝の中あるいはポストの背部に引っかけることによってローターの中へ取り付けられる。ローターが遠心分離機に取り付けられると、スピンドルあるいはポストがチェンバーの中へ延び、容器の中心部を半径方向外側へ押し出す。スピンドルあるいはポストの力によって容器はけがしマークのところで切れて、容器が開放される。今までの実施例と同様に、内容物は遠心力あるいは重力によって望みの場所へ移動させられる。

本発明による分析用ローターは従来の研究向けのタイプの遠心分離機に取り付けことができ、前記遠心分離機はカリフォルニア州、ファラントン市、スピンド地区のバックマインストルメント社、ペンシルバニア州、ピッツバーグ市のフィッシャーサイエンティフィック社、カルフォルニア州、サンフランシスコ市VWRサイエンティフィック社、およびその類似社のようなメーカーから市販されている。一般的には、前記ローターは、遠心分離機内の垂直駆動シャフト、あるいはスピンドルに取り付けるのに適当な、受け穴あるいは他の連結装置を有しているであろう。この受け穴は密封された試験容器より下に位置した受け穴と同じであっても、あるいは同じでなくてもどちらでも良い。受け穴あるいは連結装置の特別な設計は遠心分離機の性質に依存しており、本発明の遠心ローターは、現在使用可能な大部分のタイプの遠心分離機と共に利用できるものであり、また速度曲線をプログラム化することができる限り、将来において使用可能となるようなタイプの遠心分離機に対しても適用可能であることがわかるであろう。

分析用ローターは、望みの幾何学的なパターンあるいは複数のチェンバーと

それを相互連結している入口チェンバーとの間の関係とを維持する本体構造を有しているが、これについて以下もっと詳細に説明する。普通は、前記本体は實質的に固体の板であり、固体マトリックスにおけるスペースあるいはボイドとして形成されたチェンバーと通路とを有している。便利なことには、そのような固体板構造は、複数の離散的に形成された層を一括にして薄層化し、複合構造物にすることによって形成され、チェンバーや通路は一般的には隣接層の間に形成される。個々の層は射出成型、機械加工、及びその組み合わせによって形成してもよく、普通は、代表的には、適当な接着剤を用いることにより、あるいは超音波溶接により一緒に結合されるであろう。これらの層が一緒にされた時に、最終的な体積が形成される。もちろん、前記分析用ローターは、適当な構造物のフレームワークの中で配置された、配管や、容器や、チェンバー等のような複数の個別構成体として形成してもよいであろう。しかしながら、そのような組立体は、一般的に、製造がより困難で、従って、實質的に固体状の板で形成されたもの程は望ましくない。

分析用ローターは広範な種類の材料から形成してもよく、また選択的に2あるいはそれ以上の材料から形成してもよい。普通は、前記材料は透明な材料、例えば透明プラスチックであり、従って、生物学的サンプルと各種試薬の存在や分布が、各種の内部チェンバーや通路の中で見ることが出来る。また、一般的に、ローター内に形成される試験容器やキューベットのそれぞれ中に形成される適当な光路長を有し、従って、試験容器の内容物は分光光度計や、蛍光分析計や、あるいは他の可視的評価技術によって観察することができる。以下に示す例示的な実施例においては、前記ローターは、少なくとも光路長を規定する領域においては必要な光学特性を有した、アクリル樹脂から形成されている。

本発明による装置は製造が非常に容易で、非常に低価格で生産することができ、全血液のような多数の生物学的サンプルを試験する場合に、ローターを廃棄可能なものとして使用することができる。本装置は血液を所定の体積の試薬あるいは希釈剤と自動的に組み合わせることができ、複数のキューベットの中へほぼ等体積の血液あるいは血液を割り当てることができる。もっと重要なことには、本装置は各種の従来技術による分析測定装置、例えば、分光光度計や蛍光分析計と共

に用いるのに適しており、キューベットの中の血液を、その血液を取出す必要なしに、個々に試験することができる。

本発明は特に全血液あるいは血液を分析するのに適しているが、尿、便、精液、唾液、眼球液、大脳液、脊髄液、羊水、及び組織培養液のような広範な種類の他の生物学的液体や、また食品や産業化学製品、およびその類似物の分析にも適している。本発明によるローターはまた細胞状の成分の分離、サンプルの体積の正確な測定、複数の試験容器あるいはキューベットの中へのサンプルの分配、およびサンプルの迅速な光学的な分析のために提供される。上述した手順のすべては、好ましくは、血液のアリコート装置から移送させる必要なしに、ローター回転によって発生される遠心力の結果として行われる。

分析あるいは評価の前に細胞成分やその他の妨害物質を分離することが望ましいが、その装置及び方法が米国特許出願第07/5332,524に記載されており、(ここでは参考用いて)これが、好ましくは、用いられる。この出願は全血液から血液を分離するための遠心ローターを開示しており、半径方向外側に向かった細胞トラップと、毛細管領域によって細胞トラップから分離された半径方向内側の受け穴領域からなる分離チェンバーを有している。ローターが回転すると、全血液の細胞状の成分が細胞トラップへ入り、分離された血液が受け穴領域の中へ逆流する。前記毛細管領域は分離された細胞状の成分が血液と共に受け穴領域の中へ逆流することを防いでいる。

所定の体積の試薬と生物学的サンプルの測定と混合とは、好ましくは、ここで参考にしては米国特許出願第07/678,623に記載しているようにして行われる。この出願は液体の量を収納する全流体チェンバーと、所定の体積を有している計量チェンバーとを有するローターを開示し、特許請求している。全流体は所定の体積を有する計量チェンバーの中へ流れ、余剰の液体はオーバーチェンバーの中へ流出する。計量チェンバー内の液体は出口チャンネルを通過して受けチェンバーへ送られ、これは、好ましくは、計量チェンバーが循環になるまでは液体の流れを防げる。

キューベットあるいはその他の試験容器への液体の分配は、好ましくは、ここで参考にしては米国特許共同出願第07/678,824に開示された方法及び

装置を用いて行っている。この出願においては、全体的に半径方向の複数の入口チャンネルを有した遠心ローターが各々のキューベットを収集チェンバーに連結している。各々の入口チャンネルは液体がキューベットへ入るための個々の通路と、キューベットが充填される時のガスがキューベットから出ていくための他の個々の通路とを有している。ローターが回転すると、液体は収集チェンバーから入口チャンネルを通過してキューベットへ入り、またガスがキューベットから出ていくのを許し、従ってキューベットが充填されている時に、キューベット内に気泡が発生するのを防いでいる。ある種の実施例においては、反射面が各々のキューベットから半径方向内側に向かって位置している。前記反射面は、全体的に水平な光ビームが全体的に垂直方向へ偏向、またその逆に偏向するように方向づけられている。

本発明の装置および方法は、生物学的サンプル、好ましくは、血液に対して有利あるいは必然的に実施される広範な種類の分析手順を実行するのに適している。前記分析手順は、一般的には、血液が1あるいはそれ以上の試薬と結合して、血液の特別な組成あるいは特性の測定に関連して、血液内にある種の光学的に検出可能な変化が生じるようにすることを必要としている。好ましくは、血液は、結果として、色や、蛍光や、発光、あるいはその類似現象に変化をもたらすような反応あるいは他の変化を受け、それらは従来の分光光度計、蛍光度計、光検出器、等によって測定することができる。ある種の場合には、試験容器の中では免疫学的検出法や、その他の特定の結合検出法が行われることがある。しかしながら、一般的には、そのような検定手順は均質的でなければならず、分離作業を必要としない。他の場合には、免疫学的検出法における反応が生じた後に、血液を試験容器から分離するための装置を設けることにより、均質的な評価装置を組み入れることが可能になるであろう。

実施することのできる従来の血液検定は、グルコース、乳酸デヒドロゲナーゼ、血清グルタミンオキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGDT)、血清グルタミンピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、血液尿素(尿素)(BUN)、金蛋白質、アルカリ度、ホスファターゼ、ビリルビン、カルシウム、塩素、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、及びその類似物の検定を含んでいる。このリストは網羅的なものではなく、本発明の装置と方法を用いて実行することのでき

る検定を単に例示しようとするものである。普通は、これらの試験は、血漿が1あるいはそれ以上の試薬と結合して、その結果血漿内に光学的に検出可能な、普通は分光光度的に検出可能な変化が生じるようにすることを要求している。必要な試薬は良く知られており、特許文献や科学文献に十分に記載されている。本発明に使用するのに適した凍結乾燥された試薬の球は、ここで参考にしてはいる米国特許共同出願第07/747,179に記載されている。

第1図から第5図を参照しながら、本発明の原理に関して構成された遠心ローターを詳細に説明する。以下に説明する各種の通路とチェンバーを通る流体の流れは、回転するローターによって生じる遠心力の結果として生じる。チェンバー間に流体を移送するのに用いられるサイホン1は、米国特許共同出願第07/678,823に記載されたように作用する。簡単に言うと、各々サイホンはローターの中心から、流体を保持しているチェンバーの半径方向最内点とほぼ同じ距離のところにエルボー部を有している。ローターが回転すると、流体はエルボー部を超えて流れていく。ローターが停止すると、毛細管の力が流体をエルボー部の周りで引っ張ることによって、サイホンに流体を詰め込む。ローターが再起動すると、結合した遠心力と毛細管力が残りの流体をチェンバーから引き出し、次のチェンバーへ渡し込む。

本発明のローター本体2は實質的に固体状のディスク形状になっており、その底部層4が第1図に示されている。密封された試薬容器6が底部層4のチェンバー8内に位置している。これは出口チャンネル10から半径方向内側へ向かっており、試薬は前記チャンネルを越えて混合チェンバー12の中へ移される。前記試薬容器は、代表的には、生物学的サンプルと混合される希釈剤を収納している。当業界においては本発明に用いるのに適した各種の希釈剤が知られている。例えば、もしサンプルが血液である場合には、通常の食塩水溶液(0.5%食塩水)や、リン酸緩衝液、リンゲル乳酸液、およびその類似物のような標準希釈剤を用いてもよい。

密封された試薬容器6は、代表的には、ローター本体2を遠心分離機の中に取り付けるのに応じて開放される。試薬容器6を開放するための機構を以下詳細に説明する。開放された後は、試薬容器内の試薬は出口チャンネル10を越えて

混合チェンバー12へ流れる。前記混合チェンバー12は、代表的には、試験しようとしている生物学的サンプルの希釈度を規定するための断片的に検出可能なマーカー混合物を有しているであろう。適当なマーカー混合物は米国特許共同出願第07/747,179に開示されている。そのような混合物は、1, 1', 3, 3', 3'-6-メチルインドール3カーボキシアン酸のヨウ化物、1, 1'-2(スルホアルキル)-3, 3', 3'-4-メチルインドール3カーボキシアン酸、酵素基質(例えば、乳酸とパラ-ニトロフェニルリン酸)および酵素(例えば、D-乳酸デヒドロゲナーゼおよび微生物のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)のような染料からなる。

混合した後は、希釈剤は混合チェンバー12を出て、サイホン14を越えて計量チェンバー16の中へ入る。前記計量チェンバー16はオーバーフローチェンバー18に連結されている。計量チェンバー16内の希釈剤の計量は米国特許共同出願第07/678,823に記載されている。所定体積の希釈剤を提供するために、計量チェンバー16の体積は試薬容器の体積よりも小さくなければならない。希釈剤の余剰の体積は、計量チェンバーの中に所定体積の希釈剤を残して、オーバーフローチェンバー18の中へ流入する。

オーバーフローチェンバー18における希釈剤の余剰体積は、通路20を越えて収集チェンバー22の中へ入る。次に希釈剤は、以下に述べるように、生物学的サンプルの光学的分析における参考値として用いるために、半量方向外側へ流れ、システムキューベット24の中へ流れる。

計量チェンバー16内の所定体積の希釈剤はサイホン28を越えて出、分離チェンバー28内へ入り、分析しようとする生物学的サンプル28と混合し、サンプルを希釈する。サンプルは頂部層(図示せず)における注入口を介してローター本体に加えられる。サンプル計量チェンバー30は連結路34によってサンプルオーバーフローチェンバー32に連結されている。サンプル計量チェンバー30とオーバーフローチェンバー32との深さは、代表的には、毛細管状の寸法になるように選択されている。計量された体積のサンプルは、次に、通路28を介して分離チェンバー28の中へ入る。

前記分離チェンバー28は、全血液のような生物学的サンプルから細胞状の材

料を除去するために用いられる。分離チェンバー28はその半径方向外側の円周部において形成された細胞トラップ36と、半径方向内側の円周部に陥って形成された受け穴領域38とからなっている。遠心分離の結果として、細胞状の成分が細胞トラップ38の中へ入った後に、それが逆流するのを防ぐために、受け穴領域38と細胞トラップ38との間に毛細管領域40が形成されている。前記受け穴領域38は希釈された、細胞成分のない、血漿を受け留めることのできる体積を有している。

希釈された血漿はサイホン42を介して分離チェンバー28から出て第2分離チェンバー44へ入り、そこで細胞状の成分の分離がさらに行われる。次に、希釈されたサンプルは通路46を介して出て収集チェンバー48の中へ入り、そこで光学的分析を行うためにキューベット50へ送られる。キューベット50はサンプルの光学的分析のために必要に試薬、代表的には、米国特許共同出願第07/747,179に記載されているような、凍結乾燥された試薬球を収納している。

密封された試薬容器6の開放については第2A図および第2B図に詳しく示されている。第2A図は、ローター本体2を遠心分離機に配置する前の試薬容器6の位置を示している。ここでは、試薬容器6がチェンバー8の底部に位置していることがわかる。前記容器は薄層シール52で密封されており、これは底部層4と頂部層56との間で固定ポスト57によって締め付けられたタブ54と、前記タブ54における穴(図示せず)とを有している。第2A図は、ローター本体2を遠心分離機の上に配置し、ポスト58が受け穴60の中へ入り込んだ後のチェンバー8内の試薬容器6の位置を示している。前記ポスト58は、代表的には、遠心分離機のスピンドルである。ポスト58は試薬容器6を上方向へ押し上げる。薄層シール52がタブ54においてローター2に固定されているので、この動きによって薄層シール52は試薬容器6の頂部から引き戻される。このようにして開放部分55が作り出され、試薬容器内の希釈剤は出口チャンネル10を越えて出ていく。

他の実施例を第3A図、第3B図に示す。この実施例においては、試薬容器62はチェンバー64内に位置しており、出口チャンネル68を介して受けチェンバー66の中へ移される。好ましくは、受けチェンバー66は混合チェンバーで

あり、第1図に示したような一連のチェンバーと通路の中へ移される。試薬容器62は薄層シール70と、付がきマーク74を有した剛的な側面72とを有している。容器62は保持ポスト75により所定の位置に保持される。

第3B図はスピンドルあるいはポスト78が受け穴78を越えて延在しチェンバー64の中へ入ってきた後の、試薬容器62の位置を示している。この位置においては、ポスト78は試薬容器62を受けチェンバー66の方へ移動させ、剛的な側面72は付がきマーク74に陥って割れ、開口77を作り出している。流体はローターの回転に応じて、受けチェンバー66の中へ入っていく。

第4A図と第4B図は他の実施例を示しており、ここではポスト78がピストン80の動きを介して、試薬容器62を間接的に移動させる。第4A図は、ポスト78がピストン80と係合する前の、チェンバー64内に位置する試薬容器62を示している。第4B図は、ポスト80が受け穴60を越えてチェンバー64内に入った後の、ポスト78とピストン80との位置を示している。ここでは、ピストン80が半径方向外側へ移動し、従って試薬容器62を移動させ、試薬容器を上記したようにして開放させることがわかる。

第5図は、1個以上の、隔壁84を備えた密封された試薬容器82を有するローターを示している。チェンバーはローター本体2内に位置し、第1図に示した実施例と同じ方法で開放される。説明を簡単にするために、試薬容器は上述したような薄層シールのない状態で示されている。この実施例においては、各々の隔壁84は出口チャンネル68から半径方向内側に向かっており、分離した受けチェンバー88, 90の中へそれぞれ移される。試薬容器は上述したような希釈剤を収納している。この実施例における試薬容器82は、各々の隔壁84が所定の体積の希釈剤を収納していて、制御のため、あるいは生物学的サンプルと混合するためのいずれかとして用いられるので、計量チェンバーを必要としなくなっている。

開放された後は、各々の隔壁における希釈剤は出口チャンネル88を越えて受けチェンバー88, 90の中へ流れ、前記チェンバー内には前述したようなマーカー混合物が含まれている。受けチェンバー88内の希釈剤は通路92を越えて出、収集チェンバー94の中へ入る。次に希釈剤はシステムキューベット96へ向

かって半径方向外側へ流れ、 考査として使用される。

受けチェンバー 90 における所定の体積の希釈剤は、サイホン 90 を通って出て分離チェンバー 100 の中へ入り、そこで分析しようとする生物学的サンプルと混合され、サンプルを希釈する。分離チェンバー 100 は上述したような機能を果たす。全血液はサンプル計量チェンバー 102 に供給され、上述したように計量される。この計量された体積の血液は通路 104 を通って分離チェンバー 100 内へ入る。

希釈された血液はサイホン 106 を通って分離チェンバー 100 から出て第 2 分離チェンバー 108 の中へ入り、細胞状の成分をさらに分離する作業が行われる。次に、希釈されたサンプルは通路 110 を出て収集チェンバー 112 の中へ入り、そこで光学的分析のためにキューベット 114 へ送られる。

今まで、本発明について明確に理解するために詳細に説明してきたが、添付した請求の範囲の中である種の修正を加えてもよいことは明らかであろう。例えば、ポストを受け留める容器は、ローター本体の底面以外の表面上に位置させてもよい。ポストはローターが取り付けられた時に容器の中へ入っていく必要がなく、試験中の予め選択された時刻において、機械的に動かしてもよい。さらに、試験容器は、マーカー混合物や、分析試薬、およびその類似物のような、希釈剤以外の試薬を収納していてもよい。

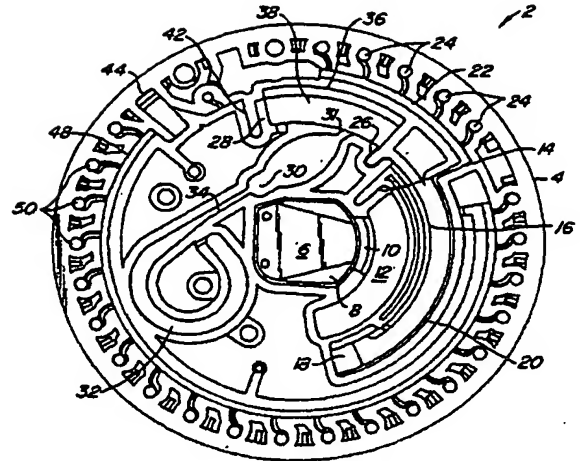


FIG. 1

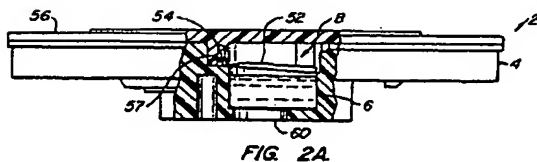


FIG. 2A

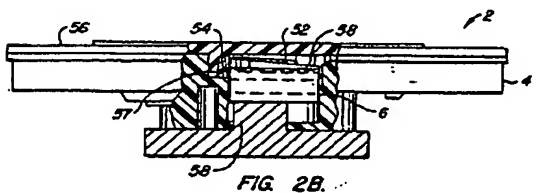


FIG. 2B

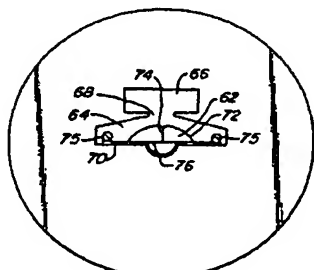


FIG. 3A

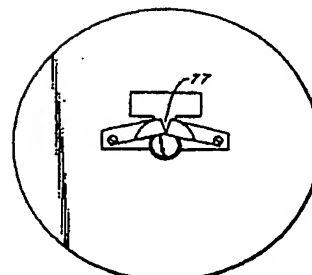


FIG. 3B

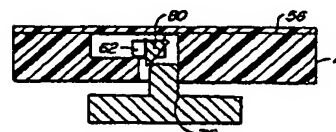


FIG. 4A



FIG. 4B

國際調查報告

International application No.
PCT/RUS2011/129

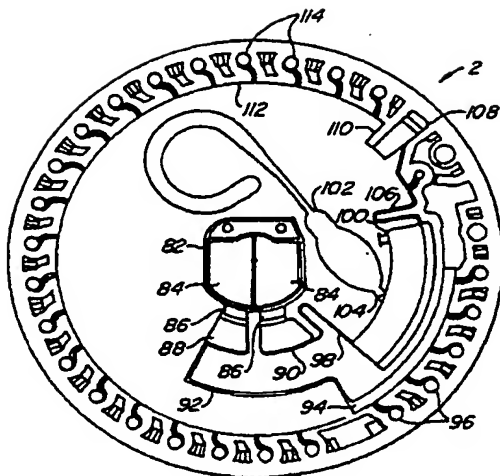


FIG. 5.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

UCC# 10011230; BSTD 140
US CL #0078 0044; EDR1, 11.
According to International Patent Classification

3. FIELDS SEARCHED

Unknown denaturation avoided (denaturation system followed by denaturation system)

U.S. : CONF. 84, 122; COM. 22891, 63, 167, 341; 69403

Depreciation method other than minimum depreciation is the entry that such depreciable are included in the table attached

Remarks: none have occurred during the monitoring period from 10/20/2010 to 10/20/2011.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph | Reference to state file. |
|-----------|--|-------------------------------|
| X Y | US, A, 4,360,360 (Chikara) 23 November 1983, entire document. | 1-18-20 2, 6-13, 15-17, 21 |
| X Y | US, A, 4,390,499 (Curtis et al) 28 June 1983, entire document. | 1-18-20 2, 6-13, 15-17, 21 |
| A | US, A, 4,412,973 (Gulgan) 01 November 1983, entire document. | 1-23 |
| A | US, A, 4,443,097 (Gulgan) 31 July 1984, entire document. | 1-23 |

☒ Further documents are filed in the continuation of Box C. ☐ No more documents

[illegible]

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the interventionist search | Date of mailing of the interventionist search report |
|---|--|

17 March 1963 25 MAR 1963

Name and mailing address of the DRA/IS: Authorized officer: *[Signature]*
 Commissioner of Customs and Trade

JAMES C. BOUSSEL

Form FCT/33A/2.15 (revised sheet 1/July 1992)

國 際 調 查 報 告

International application No.
PCT/JP93/04137

EXCLUDED DOCUMENTS CONTINUED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Reference to exhibit No. |
|-----------|--|--------------------------|
| A | US, A, 4,690,801 (Anderson) 03 September 1987, entire document. | 1-23 |
| Y | US, A, 5,061,381 (Burd) 29 October 1991, column 7, lines 1-23, 45-64. | 14 |
| A | US, A, 5,077,013 (Oulgan) 31 December 1991, entire document. | 1-23 |
| A,P | US, A, 5,114,996 (Unger et al) 19 May 1992, entire document. | 1-23 |

From PCT/BA/210 submission of around May/June 1992: